

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



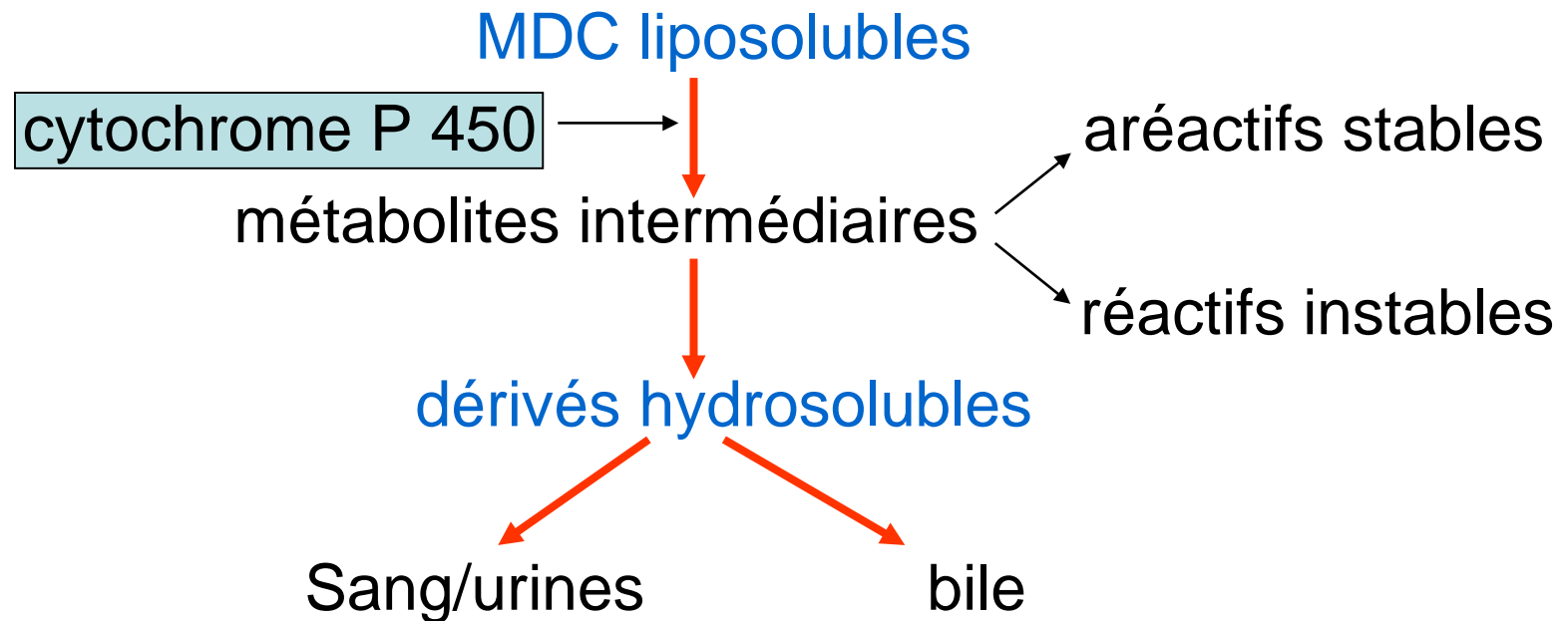
Foie et médicaments

Introduction

- Le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des MDC
- Différents types de lésions hépatiques:
 - Hépatocytes
 - Voies biliaires
 - Vaisseaux
- Tableaux cliniques variés = hépatopathies non MDC
- Hépatopathies MDC → réversibles, \pm évolutives
- Risque: hépatite fulminante, cirrhose

Métabolisme hépatique des MDC

- Substances exogènes → circulation portale → foie
- Effet du 1^{er} passage hépatique: extraction hépatique d'une substance apportée / le sang portal.
- MDC subissent l'effet du 1^{er} passage hépatique



Métabolisme hépatique des MDC

- **Induction enzymatique:**
↑ synthèse et activité des cytochromes sous l'effet d'une substance exogène: substances chimiques toxiques, aliments, alcool ou médicaments (barbituriques).
- **L'interaction médicamenteuse est fréquente**

Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments

1. toxicité directe :

- Liée au MDC lui-même / ses métabolites réactifs.
- dose-dépendante,
- n'est pas accompagnée de MEH.
- Le risque d'hépatotoxicité est ↑/ induction enz.
- La réadministration involontaire de ce médicament entraîne la récurrence de l'hépatite dans les mêmes délais.

Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments

2. toxicité par effet immuno-allergique :

- MR + protéines membranaires hép → réaction immunitaire → destruction hépatocytaire.
- auto-Ac anti-mitochondries ou anti-LKM. (+)
- Elle n'est pas dose-dépendante.
- Elle est associée à des MEH de type allergique : fièvre, éruption cutanée, leuco-neutropénie ou atteinte rénale.
- Toxicité n'est pas modifiée / induction enzymatique
- La réadministration → récurrence plus rapide et plus sévère des lésions.

Formes anatomo-cliniques

1. Hépatite aigue:

- **Cholestatique:** ALT/ PAL < 2.

Échographie++,

PBF n'est pas utile au Dc: dépôts de pigments biliaires hép, des canalicules bil, cel de Küppfer. prédominant zone centro-lobulaire. pas ou peu de nécrose hép.

infiltrat inflammatoire mononuclées et de PN au niveau des espaces portes.

Évolution variable, amélioration très lente

MDC: macrolides, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, dextropropoxyphène, chlorpromazine.

Formes anatomo-cliniques

1. Hépatite aigue:

– Cytolytique:

- Forme asymptomatique+++
- Forme symptomatique = HV . **ALAT/P.alc > 5**
PBF pas utile au diagnostic: nécrose centro lobulaire + infiltrat inflammatoire portal à éosino.
- Forme **fulminante ++++**: surv TP

Evolution variable.MDC responsables: ATB (INH,PRZ, sulfamides), AINS, antiviraux (aciclovir), α méthyl-dopa, hydralazine, captopril, antifongiques

– Mixte: clin, biol, histo. ALAT/PAL = 2-5

MDC: B. lact, phénicolés, AINS, anti-épileptiques

Formes anatomo-cliniques

2. Hépatite chronique:

- 2 situations:
 - HA, origine MDC méconnue, TRT poursuivi
 - HA méconnue → chronicité
- Clinique: ictère, HPMG, HTP, IHC. Souvent asymptomatique
- Biologie: aspécifique, \pm auto-Ac
- PBF: necrose parcellaire, I.Infl, fibrose d'étendue Δ .
- Evolution: regression possible, évol → cirrhose++
- MDC: paracetamol, MTX, vit A, amiodarone, Ac tiénilique, INH...

Formes anatomo-cliniques

3. Autres formes cliniques:

- **Stéato-hépatite**: pseudo-alcoolique.
PBF → stéatose, corps de Mallory, I.inflam, fibrose.
MDC: diltiazem, nifedipine, I.calc, oestro, tamoxifène
- **Granulomatose hépatique**: asymp / cholestase
Dc / PBF, granulomes ± couronne éosin, - caséum
MDC: peni, quinidine, augmentin, oestro-p, sulfamides, carbamazépine, hallopurinol.
évolution: regression des lésions
- **Lésions vasculaires**: Tse portale, péliose, MVO
MDC: oestrogène, AZT, stéroïdes anabolisants, CTC, MTX

Diagnostic

1. Reconnaître l'hépatite: clinique, biologie (transaminases, bilirubine)
2. Connaître le stade évolutif de la maladie: Signes de chronicité (de cirrhose), signes de gravité: d'hépatite fulminante: examen clinique, Biologie: (BH, TP), morphologie (échographie-doppler)
3. **Dc d'élimination++++** éliminer une autre cause d'hépatopathie:
 - **Interrogatoire:** Notion de prise d'alcool, contage viral, phyto++ ou autre toxique
 - sérol virale A. B ± C, BAI, B. cuivre, fer.

Diagnostic

- 4. Dc d'imputabilité:** imputer les anomalies hépatiques à un médicament: ++difficile
- liste des MDC, durée, posologie,
 - Est-ce qu'un des MDC a une hépatotoxicité connue? Est-ce que l'un d'eux est nouvellement commercialisé?
 - **Chronologie compatible? (8-120J), mais**
 - **Hépatotox retardée possible**
 - Rechercher des S d'hypersensibilité: fièvre, rash, hypereosinophilie ...
 - Arrêter immédiatement tout MDC sauf nécessité .

Diagnostic

- Echographie: éliminer une cause biliaire
- Exploration cardiaque → ischémie hépatique
- Histologie: peut aider au Dc si les ex préalables ne sont pas concluants:
 - lésions centro-lobulaires+++
 - PN éosinophiles+++
- Ex spécifiques: ACAM M6, dosage sanguin et urinaire des métabolites du MDC suspecté.
- **Argument évolutif** à l'arrêt du MDC +++ parfois lente
 - **Ne jamais réintroduire+++**

Diagnostic

Difficultés diagnostiques:

- Malades âgés, tarés, MDC oubliés
- MDC nombreux administrés simultanément
- Hépatotox de ce MDC méconnue

Recommandations

- Si choix entre 2 MDC, choisir le moins hépatotoxique
- Éviter l'association MDC majorant le risque d'hépto-toxicité
- Vigilance si sujet âgé, polymédiqué, prise d'alcool concomitante, hépatopathie s/jacente, ATCD d'H. MDC.
- Ne jamais réintroduire un MDC si hépatotox suspectée.

Traitement

Arrêt du MDC

TH si H. fulminante

Déclarer au centre de pharmacovigilance,++
N.acetyl cystéine si intoxication au paracetamol